Уушигны жижиг эсийн бус хорт хавдрын үед EGFR мутаци генийг тодорхойлсон үр дүн

Д.Мэргэн[1,5], Б.Тамир[2], П.Долгорсүрэн[3], Б.Ганзориг, Т. Ундармаа[4], Б.Энхжаргал[3] М.Адилсайхан[1]

[1]АШУҮИС, Анагаах ухааны сургууль, Хавдар судлалын тэнхим
[2]ХСҮТ, Хавдар судлаач эмчийн резидентын сургалтын II дамжааны резидент эмч
[3]ХСҮТ, Эмнэл зүйн эмгэг судлал, Молекул генетикийн нэгдсэн лабораторийн тасаг
[4]ХСҮТ-ийн Хорт хавдар, эрт илрүүлгийн бүртгэл тандалтын алба
[5]ХСҮТ-ийн Цээжний хөндийн мэс заслын тасаг
Цахим шуудан: Mergendu@gmail.com, Утас: 99133708

Түлхүүр үг:
БХ-ПГУ
Хавдрын генийн мутаци
ROS1
ALK-EML
BRAF
KRAS

Товч утга:

Үндэслэл: Уушгины хорт хавдар нь дэлхий дахинд хорт хавдрын шалтгаант нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан хэвээр байгаа бөгөөд жил бүр ойролцоогоор 1.8 сая хүн нас барж, нийт хавдрын нас баралтын 18%-ийг эзэлдэг[1]. GLOBOCAN 2024 тайланд дурьдсанаар дэлхий дахинд 2.4 сая шинэ тохиолдол бүртгэгдсэн бөгөөд энэ нь хөхний хорт хавдрын дараа хоёрдугаарт орж байна[2]. Уушгины хорт хавдрын 85%-ийг жижиг эсийн бус уушгины хорт хавдар (ЖЭБУХХ) эзэлдэг бөгөөд түүний дотор хамгийн түгээмэл хэлбэр нь аденокарцинома юм[3]. **Зорилго:** Монгол Улсад уушгины хорт хавдартай өвчтөнүүдийн дунд HER2 идэвхижил болон EGFR, EML-ALK, ROS1, BRAF, KRAS, генийн мутаци тархалтын зураглалыг тодорхойлох, эдгээрийн клиник болон морфологийн үзүүлэлтүүдтэй харьцуулан хамаарлыг үнэлэх. **Арга, аргачлал:** ХСҮТ-ийн эмнэлзүйн эмгэг судлал молекул генетикийн лаборатори болон эмгэг судлалын лабораторит 2019–2025 оны 6 сар хүртэл хийгдсэн уушгины хорт хавдартай өвчтөнүүдийн архивын материалыг ашиглан ретроспектив аргаар судалгааг хийсэн болно. Хавдрын эдээс ДНХ ялгах арга: Эмгэг судлалын тасгийн архивт хадгалагдаж буй уушгины хорт хавдар гэсэн оноштой өвчтөнүүдийн лааны тосонд цутгаж бэлтгэсэн эдийн блокуудыг сонгон авч судалгаанд ашиглав. Тухайн блокуудын 5–10 мкм зузаантай зүсэж тавиур шилэн дээр H&E будаг хийсний дараа эмгэг судлаач ≥20–30% хавдрын эс агуулсан хэсгийг тодорхойлон, макро диссекц хийж шинжилсэн. EGFR/BRAF/KRAS/EML-ALK/ROS1 генийн мутаци тодорхойлох БХ-ПГУ ын шинжилгээний арга: EGFR генийн мутацийг илрүүлэх шинжилгээг PANAMutyper™ EGFR Mutation Detection Kit (Panagene, Daejeon, БНСУ)-ийн үйлдвэрлэгчээс гаргасан зааврын дагуу гүйцэтгэсэн. PCR-ийн урвалийг тухайн үйлдвэрлэгчийн зөвлөсний дагуу нийцэх төхөөрөмж дээр (Roche, Light Cycler 480, Germany) хийв. Prisma-10 программ ашиглан статистик боловсруулалтыг хийсэн. **Үр дүн:** Судалгаанд нийт 282 уушгины хорт хавдрын тохиолдол хамрагдсанаас EGFR генийн мутаци 44%-д илэрсэн бол сөрөг 56%-д бүртгэгдэв. Насны бүлгээр ялгаагүй (p=0.2636) боловч, эмэгтэйчүүдэд EGFR мутаци эерэг байх нь өндөр (36.6% vs 19.6%, p=0.0019) байв. Ye шат, T, N, M ангиллын хувьд статистикийн хувьд ач холбогдолтой ялгаа илрээгүй (p>0.05). Амьдралын хэвшилтэй холбоотойгоор тамхи таталт болон EGFR мутацийн хооронд хамаарал тогтоогдсонгүй (p=0.4178). Харин морфологийн ангиллын хувьд аденокарциномын бүлэгт EGFR мутаци илрэх хувь өндөр (54.83%) байсан нь хавтгай хучуур эсийн хавдартай (31.8%) харьцуулахад статистикийн хувьд ач холбогдолтой ялгаа үзүүлэв (p=0.002). Судалгаанд нийт 282 уушгины хорт хавдрын тохиолдол хамрагдсан бөгөөд түүнээс аденокарцинома 155 (54.9%), хавтгай хучуур эсийн хавдар (SCC) 116 (41.1%)-ийг эзэлж байв. EGFR мутацийн эерэг гарсан нийт тохиолдол 43.97% байсан бөгөөд аденокарциномад өндөр (24.82%) хувьтай илэрсэн бол хавтгай хучуур эсийн хавдарт (13.1%) харьцангуй бага илэрлээ. Үүнээс тухайн генийн экзон тус бүрээр авч үзвэл экзон 18-ийн мутаци нийтдээ 6% тохиолдолд илэрч, булчирхайлаг хэлбэр дээр давамгайлсан (6%, 4.25%). Экзон 19-ийн мутаци нийт 8.15%-д илэрсэн бөгөөд энэ нь зорилтот эмчилгээнд мэдрэг бүлэгт багтдаг. Экзон 20-ийн мутаци 3.19%, харин экзон 20 T790M 1.77% байсан ба эдгээр нь эмийн тэсвэржилтийн маркер болж байна. Exon 21-ийн мутаци 9.57%-д илэрч, булчирхайлаг (9.57%) хавтгай хучуур эсийн хавдраас (3.19%) өндөр хувьтай бүртгэгдсэн. Амьдарсан хугацааг анх оношлогдсон үе шатаар нь харьцуулсан дүнгээр муруйн харьцуулалтаар эрт үеийн өвчтөнүүдийн амьд үлдэлтийн хугацаа мэдэгдэхүйц урт (18.6 сар) байсан. Log-rank болон hazard ratio-ийн тооцоогоор ялгаа статистикийн хувьд ач холбогдолтой (p<0.05) гарсан нь үе шат нь өвчний тавиланг тодорхойлох нэг хүчин зүйл болохыг харуулж байна. **Дүгнэлт:** Монгол Улсад уушгины булчирхайлаг эсийн хорт хавдартай өвчтөнүүдийн дунд EGFR мутаци өндөр хувьтай илэрч байгаа нь бай эмчилгээ (EGFR-TKI)-г өргөн хэрэглэх шаардлагатайг харуулж байна. Харин SCC болон бусад морфологийн бүлэгт илрэлт бага байгаа нь эдгээр морфологийн дэд бүлгүүдэд молекулын өөр маркеруудыг судлах шаардлагатай байна.

Үндэслэл: Олон улсын хавдрын судалгааны агентлагийн эрхлэн гаргадаг GLOBOCAN 2022 оны мэдээллээр зонхилох байрлалын хорт хавдрын өвчлөлд уушги, хөх, бүдүүн шулуун гэдэс, түрүү булчирхай, ходоодны хорт хавдрууд байна. Уушгины хорт хавдар нь дэлхий дахинд хорт хавдрын шалтгаант нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан хэвээр байгаа бөгөөд жил бүр ойролцоогоор 1.8 сая хүн нас барж, нийт хавдрын нас баралтын 18%-ийг эзэлдэг[1]. GLOBOCAN 2024 тайланд дурьдсанаар дэлхий дахинд 2.4 сая шинэ тохиолдол бүртгэгдсэн бөгөөд энэ нь хөхний хорт хавдрын дараа хоёрдугаарт орж байна[2]. Уушгины хорт хавдрын 85%-ийг жижиг эсийн бус уушгины хорт хавдар (ЖЭБУХХ) эзэлдэг бөгөөд түүний дотор хамгийн түгээмэл хэлбэр нь аденокарцинома юм[3].

Сүүлийн жилүүдэд хавдрын генетикийн судалгааныудад ЖЭБУХХ нь молекул механизмийн хувьд олон янзын хэлбэртэй бөгөөд эдгээр дээр үндэслээд эмчилгээний сонголтыг тодорхойлоход ач холбогдолтой. Үүнд: эпидермисийн өсөлтийн рецепторын генийн (EGFR) мутаци, KRAS, NRAS мутаци, мөн ROS1 ба EML4-ALK эрлийз генийн мутаци ордог[4,5]. Эдгээр генийн өөрчлөлтүүд нь хавдар үүссэн механизмийн тайлбарлах түлхүүр болохоос гадна тавилан явцыг тодорхойлох, эмчилгээний төлөвлөлтийг хувь хүнд нь тохируулан хийхэд шууд нөлөө үзүүлдэг[6].

EGFR мутаци нь Барууны орнуудад ЖЭБУХХ өвчтөнүүдийн 10–15%-д тохиолддог бол Зүүн Азийн орнуудад энэ үзүүлэлт 40–50% хүртэл өндөр байдаг[6]. Харин KRAS мутаци нь европ гаралтай хүмүүсийн дунд 25–35% тохиолддог бол ази гаралтай хүмүүст 5–10% орчим тохиолддог[7]. NRAS мутаци нь харьцангуй ховор бөгөөд NSCLC-ийн 1% хүрэхгүй хувьд илэрдэг[8]. EML4-ALK эрлийз генийн мутаци нь нийт NSCLC-ийн 3–7%-д тохиолддог бөгөөд голдуу залуу насны, тамхи татдаггүй өвчтөнүүдэд, тэр дундаа Азийн бүс нутагт арай өндөр хувьтай бүртгэгддэг[9]. ROS1 эрлийз генийн мутаци нь нийтдээ 1–2%-д илэрдэг бөгөөд ALK мутаицийн хэлбэртэй төстэй онцлогтой байдаг[10].

Эдгээр мутациудын тархалт, мутациудийн тухайн генийн аль экзоны ямар байрлалд тохиолдох зэрэг нь хун амын гарал угсаа, газарзүйн байршлаас хамаарч ихээхэн ялгаатай байдаг тул тухайн хүн амд тохирсон молекулын оношлогоо хийх нь ЖЭБУХХ-ийн оношлогоо, эмчилгээний чанарыг дээшлүүлэхэд чухал ач холбогдолтой.

Зорилго: Монгол Улсад уушгины хорт хавдартай өвчтөнүүдийн дунд HER2 идэвхижил болон EGFR, EML-ALK, ROS1, BRAF, KRAS, генийн мутаци тархалтын зураглалыг тодорхойлох, эдгээрийн клиник болон морфологийн үзүүлэлтүүдтэй харьцуулан хамаарлыг үнэлэх.

Арга, аргачлал: ХСҮТ-ийн эмнэлзүйн эмгэг судлал молекул генетитийн лаборатори болон эмгэг судлалын лабораториудад 2019-2025 оны 8 сар хүртэлх шинжилгээнд хамрагдсан уушгины хорт хавдартай өвчтөнүүдийн лабораторийн цахим болон цаасан бүртгэл, өвчний түүхийн архивын материалыг ашиглан судалгааны ретроспектив загвараар хийсэн болно.

Хавдрын эдээс ДНХ ялгах арга: **Тус э**мгэг судлалын тасгийн архивт хадгалагдаж буй уушгины хорт хавдар гэсэн оношtой өвчтөнүүдийн лааны тосонд цутгаж бэлтгэсэн эдийн блокуудыг зохих зөвшөөрлийн дагуу авч судалгаанд ашиглав. Тухайн блокуудын 5–10 мкм зузаантай зүсэж тавиур шилэн дээр H&E будаг хийсний дараа эмгэг судлаач ≥20–30% хавдрын эс агуулсан хэсгийг тодорхойлон, макро диссекц хийж шинжилсэн.

EGFR/BRAF/KRAS генийн мутаци тодорхойлох БХ-ПГУ ын шинжилгээний арга: EGFR генийн мутацийг илрүүлэх шинжилгээг PANAMutyper™ EGFR Mutation Detection Kit (Panagene, Daejeon, БНСУ)-ийн үйлдвэрлэгчээс гаргасан зааврын дагуу гүйцэтгэсэн. ALK-EML/ ROS1 генийн мутаци тодорхойлох БХ-ПГУ ын шинжилгээний арга: EML4-ALK болон ROS1 генийн мутацийг тухайн генийн транскриптийг ашиглан PANAMutyper™ EML4-ALK оношлууруар (Кат. № PNAR-5001; Panagene Inc., Дэжон, Бүгд Найрамдах Солонгос) илрүүлсэн.

Хавдрын эдэд уургийн илрэлийг тодорхойлох хромогенийн insitu гибриджүүлгийн шинжилгээний арга (CISH-HER2): Уушгины хорт хавдрын формалинд бэхжүүлж, парафинд цутгасан (FFPE) эдийн блокийг эмгэг судлалын архивээс сонгон авсан. 3–4 мкм зузаантай зүсмэлүүдийг тусгай бүрээстэй шилэн слайд дээр бэлтгэж, HER2 шинжилгээнд ашиглав. Мөн хяналтын зорилгоор НЕ будалт хийж, хоёр эмгэг судлаач эдийн оношлол болон хавдрын агууламжийг баталгаажуулсан. HER2 шинжилгээ (CISH арга): HER2 генийн илэрлийг тодорхойлох ZytoDot® 2C CISH Implementation Kit (ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Germany) иж бүрдлийг үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу хийсэн. Энэхүү аргын онцлог нь хромоген in situ hybridization (CISH)-ийн хос өнгийн технологи дээр тулгуурладаг бөгөөд HER2 генийг улаан хромоген, харин хромосом 17-ийн центромер (CEN17)-ийг ногоон хромоген будгаар тэмдэглэн харьцуулан үнэлэх арга юм. Үр дүнг 2024 оны ASCO/CAP-ийн хөхний хорт хавдарт HER2 молекулын шинжилгээ хийх зөвлөмжийн дагуу үнэлсэн.

Статистик боловсруулалт: Судалгааны ажлын үр дүнг биостатистикийн үндсэн аргаар арифметик дундаж, стандарт хазайлт, стандарт алдаа, итгэмжлэх хязгаар тооцож дундаж тооны үнэн магадлалыг One-way ANOVA шалгууруар шалган, Chi square болон Fisher аргаар статистик боловсруулалтыг Prisma-10.8 программ ашиглан хийсэн.

Судалгааны ажлын ёс зүй: Судалгааны ажлын арга зүйг АШУҮИС-н Ёс зүйн хяналтын хорооны 2019 оны 4 сарын 19-ний өдрийн хурлаар хэлэлцэж зөвшөөрсний дагуу хийж гүйцэтгэсэн болно.

Үр дүн: Судалгаанд нийт 282 уушгины хорт хавдрын тохиолдол хамрагдсанаас EGFR генийн мутаци 44%-д илэрсэн бол сөрөг 56%-д бүртгэгдэв. Насны бүлгээр ялгаагүй (p=0.2636) боловч, эмэгтэйчүүдэд EGFR мутаци эерэг байх нь өндөр (36.6% vs 19.6%, p=0.0019) байв. Үе шат, T, N, M ангиллын хувьд

статистикийн хувьд ач холбогдолтой ялгаа илрээгүй (p>0.05). Амьдралын хэвшилтэй холбоотойгоор тамхи таталт болон EGFR мутацийн хооронд хамаарал тогтоогдсонгүй (p=0.4178). Харин морфологийн ангиллын хувьд аденокарциномын бүлэгт EGFR мутаци илрэх хувь өндөр (54.83%) байсан нь хавтгай хучуур эсийн хавдартай (31.8%) харьцуулахад статистикийн хувьд ач холбогдолтой ялгаа үзүүлэв (p=0.002).

Судалгаанд нийт 282 уушгины хорт хавдрын тохиолдолоос аденокарцинома 155 (54.9%), хавтгай хучуур эсийн хавдар (SCC) 116 (41.1%)-ийг эзэлж байв. EGFR мутацийн эерэг гарсан нийт тохиолдол 43.97% байсан бөгөөд аденокарциномад өндөр (24.82%) хувьтай илэрсэн бол хавтгай хучуур эсийн хавдарт (13.1%) харьцангуй бага илэрлээ. Үүнээс тухайн генийн экзон тус бүрээр авч үзвэл экзон 18-ийн мутаци нийтдээ 6% тохиолдолд илэрч, булчирхайлаг хэлбэр дээр давамгайлсан (6%, 4.25%). Экзон 19-ийн мутаци нийт 8.15%-д илэрсэн бөгөөд энэ нь зорилтот эмчилгээнд мэдрэг бүлэгт багтдаг. Экзон 20-ийн мутаци 3.19%, харин экзон 20 T790M 1.77% байсан ба эдгээр нь эмийн тэсвэржилтийн маркер болж байна. Exon 21-ийн мутаци 9.57%-д илэрч, булчирхайлаг (9.57%) хавтгай хучуур эсийн хавдраас (3.19%) өндөр хувьтай бүртгэгдсэн. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Уушгины хорт хавдартай өвчтөнүүдийн EGFR генийн мутацийг эмнэл зүйн үзүүлэлтүүд болон нас, хүйс, тамхины хэрэглээ, хавдрын үе шат, морфологийн хэлбэрүүдтэй уялдуулан судалсан дүн.

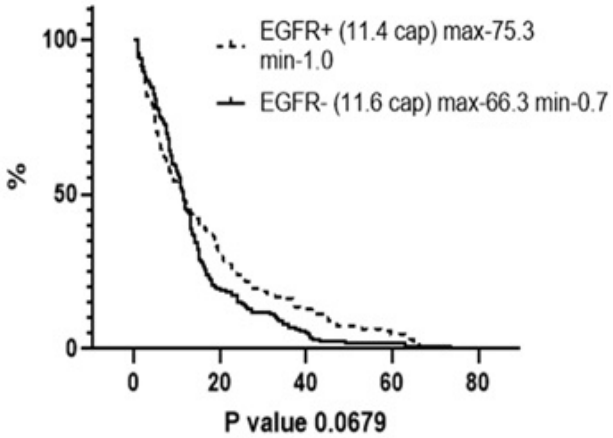
Үзүүлэлт		Уушгины хорт хавдар			
		Нийт 282 (100%)	EGFR генийн мутаци эерэг 123 (44%)	EGFR генийн мутаци сөрөг 158(56%)	P утга
Нас	0–49 нас	32 (11.4%)	17 (13.82%)	15 (9.49%)	0.2636
	50<	250 (88.6%)	106 (86.18%)	143 (90.5%)	
Хүйс	Эрэгтэй	207 (73.40%)	79 (64.23%)	127 (80.3%)	0.0019
	Эмэгтэй	75 (26.60%)	45 (36.59%)	31 (19.62%)	
Үе шат	Эрт үе	44 (15.60%)	20 (16.26%)	23 (14.5%)	0.5811
	Хожуу үе	98 (34.75%)	40 (32.52%)	58 (36.71%)	
T	Tis	2 (0.70%)	0 (0.00%)	2 (1.27%)	0.8453
	T1	13 (4.60%)	6 (4.88%)	6 (3.80%)	
	T2	21 (7.44%)	9 (7.32%)	12 (7.59%)	
	T3	51 (18.08%)	21 (17.07%)	30 (18.99%)	
	T4	44 (15.60%)	17 (13.82%)	27 (17.09%)	
N	Nx	35 (12.40%)	15 (12.20%)	19 (12.03%)	0.4429
	N0	11 (3.90%)	2 (1.63%)	9 (5.70%)	
	N1	63 (22.30%)	28 (22.76%)	35 (22.15%)	
	N2	20 (7.09%)	8 (6.50%)	12 (7.59%)	
	N3	2 (0.70%)	0 (0.00%)	2 (1.27%)	
M	Mx	90 (31.91%)	33 (26.83%)	56 (35.44%)	0.4438
	M0	8 (2.84%)	4 (3.25%)	4 (2.53%)	
	M1	33 (11.70%)	16 (13.01%)	17 (10.76%)	
Тамхи	Татдаг	100 (35.40%)	40 (32.52%)	60 (37.97%)	0.4178
	татдаггүй	63 (22.43%)	29 (23.58%)	33 (20.89%)	
Эрэгтэй	тийм	90 (30.85%)	36 (29.27%)	54 (34.18%)	0.6557
	үгүй	26 (9.22%)	9 (7.32%)	17 (10.76%)	
Эмэгтэй	тийм	10 (3.54%)	4 (3.25%)	6 (3.80%)	0.4764
	үгүй	37 (13.12%)	20 (16.26%)	16 (10.13%)	
Тамхи татдаг	30> жил	20 (20%)	8 (8%)	12 (12%)	0.7989
	30< жил	80 (80%)	29 (29()	51 (51%)	
Морфологи	Булчирхайлаг	155 (54.9%)	85 (54.83%)	70 (24.8%)	0.002
	Хавтгай хучуурын	116 (41.1)	37 (31.8%)	79 (68.2%)	
	Бусад (жижиг эсийн)	11(3.9%)	3(27.2%)	8(72.7%)	

Бидний судалгаанд EGFR-ээс гадна бусад чухал молекулын маркеруудыг шинжиллээ. EML4-ALK транслокацийн шинжилгээ 86 өвчтөнд хийгдсэн ба бүх тохиолдолд сөрөг гарсан. BRAF мутаци 85 өвчтөнөөс 5-д (5.9%), KRAS мутаци 35 өвчтөнөөс 4-д (11.4%), HER2-ийн идэвхижил CISH шинжилгээгээр үнэлэхэд 85 өвчтөнөөс 6-д (7.1%) илэрсэн бол ROS1 транслокаци нэг ч тохиолдолд илрээгүй байв. (Хүснэгт 2)

Хүснэгт 2. Уушгины хорт хавдартай хүмүүсийн EGFR генийн мутаци болон молекул генетикийн шинжилээнд илэрсэн өөрчлөлттэй генийн хэлбэрүүдийг уялдуулан судалсан дүн

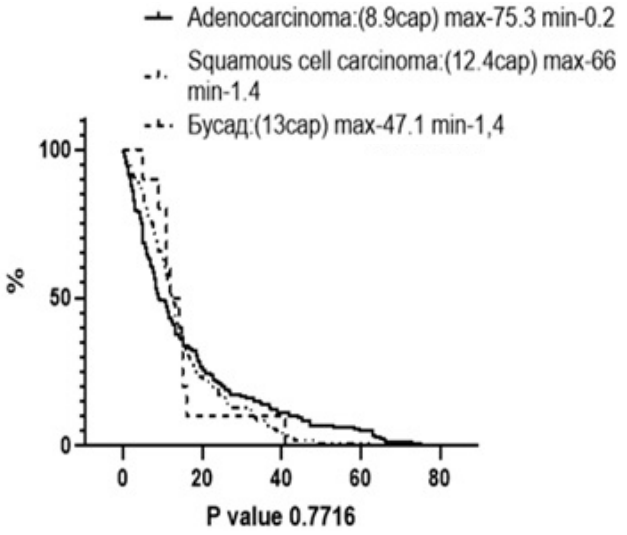
Үзүүлэлт	Булчирхайлаг Нийт 155(54.9%)		Хавтгай хучуурын Нийт 116(41.1%)	
	EGFR эерэг	EGFR сөрөг	EGFR эерэг	EGFR сөрөг
Нийт /хувь/	85 (20.56%)	70 (24.82%)	37 (13.1%)	79 (28%)
Экзон 18	17 (6%)		12 (4.25%)	
Экзон 19	23 (8.15%)		2 (0.7%)	
Экзон 20	9 (3.19%)	-	7 (2.48%)	-
Экзон 20 T790M	5 (1.77%)		4 (1.41%)	
Экзон 21	27 (9.57%)		9 (3.19%)	

EGFR мутаци эерэг болон сөрөг бүлгүүдийн дундаж амьдарсан хугацаа ойролцоо байсан бөгөөд Kaplan–Meier-ийн муруйн ялгаа статистикийн ач холбогдолгүй байв (p>0.05). Энэ нь судалгааны популяцид EGFR мутаци нь нийт амьдрах хугацаанд хамааралгүй байна. (Зураг 1.) Морфологийн хэлбэрийн хувьд дундаж амьдралын хугацаанд бага зэрэг ялгаа ажиглагдсан боловч (8.95–13 сар), Kaplan–Meier-ийн муруйн харьцуулалтаар статистикийн хувьд өвөрмөц ялгаа тогтоогдсонгүй (p>0.05). Энэ нь судалгааны популяцид уушгины хавдрын морфологийн төрөл нь амьдрах хугацаанд нөлөө үзүүлээгүй болохыг харуулж байна.



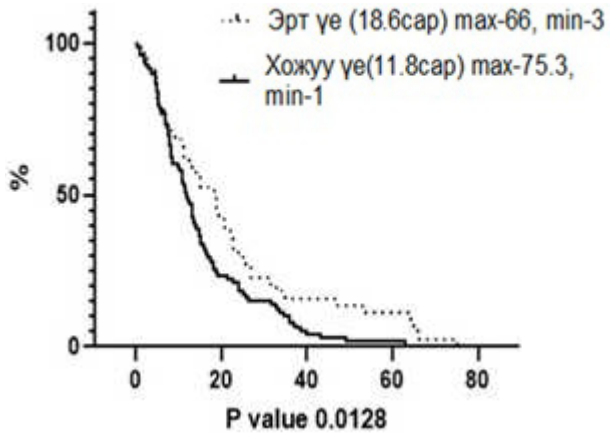
Зураг 1. Уушгины хорт хавдрын EGFR генийн мутаци болон амьдарсан хугацааны хамааралыг судалсан дүн.

Аденокарцинома болон SCC-ийн амьд үлдэлтийн муруйн харьцуулалтаар Log-rank тестээр статистикийн ач холбогдол тогтоогдоогүй боловч, Gehan–Breslow–Wilcoxon тестээр аденокарциномын бүлэгт дундаж амьд үлдэлтийн хугацаа богино (8.37 сар болон 14.97 сар, p=0.0415) гарч статистикийн хувьд ач холбогдолтой ялгаа илэрсэн. Энэ нь аденокарциномын өвчтөнүүдийн прогноз SCC бүлгээс муу байгааг илтгэж байна. SCC өвчтөнүүдийн дунд EGFR мутацийн байдал нь дундаж амьдарсан хугацаанд мэдэгдэхүйц ялгаа үзүүлсэнгүй (11.1 сар vs 10.6 сар, p>0.05). Kaplan–Meier муруйн харьцуулалтаар болон Hazard ratio-гийн тооцоогоор статистикийн ач холбогдол тогтоогдоогүй тул хавтгай хучуурын бүлэгт EGFR генийн мутаци нь амьдрах хугацаанд нөлөө үзүүлээгүй болохыг харууллаа. (Зураг 2)



Зураг 2. Уушгины хорт хавдрын морфологи хэлбэр болон амьдарсан хугацааны хамааралыг судалсан дүн

Амьдарсан хугацааг анх оношлогдсон үе шатаар нь харьцуулсан дүнгээр муруйн харьцуулалтаар эрт үеийн өвчтөнүүдийн амьд үлдэлтийн хугацаа мэдэгдэхүйц урт (18.6 сар) байсан. Log-rank болон hazard ratio-ийн тооцоогоор ялгаа статистикийн хувьд ач холбогдолтой (p<0.05) гарсан нь үе шат нь өвчний тавиланг тодорхойлох нэг хүчин зүйл болохыг харуулж байна. (Зураг 3)



Зураг 3. Уушгины хорт хавдрын анх оношлогдсон үе шат болон амьдарсан хугацааны хамаарал

Хэлцэмж: Уушгины хорт хавдар нь манай улсын зонхилох хорт хавдрын нэг ба хожуу үе шатандаа оношлогддог эрт илрүүлгийн болон эрт оношлогооны хөтөлбөр хэрэжүүлэхэд төвөгтэй хорт хавдар юм. Орчин үед хавдрын молекул генетикийн болон дараа үеийн генийн дараалал тодорхойлох шинжилгээ (NGS) нэвтэрснээр бай болон дархлаа эмчилгээний тусламжтай эмчилгээний үр дүнг нэмэгдүүлэх амьдрах хугацааг уртасгах амьдралын чанарыг сайжруулах боломжтой болсон.

Манай судалгаанд нийт 282 уушгины хорт хавдрын тохиолдлыг хамруулсан ба EGFR генийн мутацийн илрэлт 44% байв. Энэ нь Зүүн Азийн зарим улсын (Япон, Солонгос, Хятад) өндөр хувь (40–50%)–тай дүйцэж байгаа нь Монголын популяцид EGFR мутаци харьцангуй өндөр байгааг илтгэж байна. Харин барууны орнуудад EGFR мутацийн илрэлт 10–20% орчим байдаг нь бидний судалгааны дүнг бүс нутгийн онцлогтой дөхөж буйг харууллаа.

Тархвар зүйн судалгаануудын дүнгээс харахад уушгины хорт хавдар эрэгтэйчүүдэд эмэгтэйчүүдээс илүү өндөр буюу 46.8%-иар өндөр байна, гэхдээ өвчлөл болон нас баралт хоёулаа буурах хандага ажиглагдаж байна[10]. Хүйсийн хувьд, эмэгтэй өвчтөнүүдийн дунд EGFR мутаци илүү өндөр хувьтай илэрсэн (p=0.0019) нь олон улсын судалгааны дүнтэй нийцэж байв. Нас, үе шат, TNM ангилал, тамхи таталт нь мутацийн илрэлттэй статистикийн хувьд хамааралгүй гарсан. Гэсэн хэдий ч тамхи татдаггүй хүмүүсийн дунд хүйсээс хамаардаг бөгөөд эмэгтэйчүүд эрэгтэйчүүдээс залуу насандаа оношлогдох хандлагатай байдаг[11]. Тамхи татах нь гол эрсдэлийн хүчин зүйл бөгөөд нийт тохиолдлын 85-90%-ийг эзэлдэг бөгөөд тамхи татдаг болон татдаггүй хүн амыг харьцуулахад эрсдэлийн харьцаа 1.27 байсан бөгөөд нийт тамхи татагсадийн 80% нь 30с дээш жил тамхи татсан байна[12,16].

Өндөр хөгжилтэй буюу аж үйлдвэржсэн орнуудын эмэгтэйчүүдэд хөгжиж буй бүс нутгуудын эрэгтэйчүүдтэй харьцуулахад уушгины хорт хавдрын нас баралтын хувь өндөр байдаг бөгөөд энэ нь тамхи татах болон хүрээлэн буй орчны нөлөөлөлтэй холбоотой байх магадлалтай[13-18].

Уушгины жижиг эсийн бус хорт хавдар нь нийт уушгины хорт хавдрын дийлэнхийг эзэлдэг ба хавдрын анх оношлогдсон үе шатаас хамаарч эмчилгээний сонголт өөр байдаг ба тухайлбал эрт үе шатууд (I-II) ихэвчлэн мэс заслын аргаар эмчлэгддэг бол хожуу үе шатууд (III-IV) химийн эмчилгээ, туяа эмчилгээ, бай эмчилгээ зэрэг эмчилгээний сонголттой байна.[20-28] Түүнчлэн уушгины булчирхайлаг эсийн болон хавтгай эсийн хорт хавдар гэсэн морфологи хэлбэрээс хамаарч хавдрын ялгарал, үсэрхийлэл эмчилгээний сонголт болон тавилан харилцан адилгүй [21,26] боловч орчин үед молекулын болон генетикийн биомаркеруудыг тодорхойлж өвчний эмгэг жам эмчилгээний стратегийг хувь хүнд нь тохируулан илүү үр дүнтэй хийх боломжтой болсон.[25]

EGFR генийн мутацууд Европын нийт ЖЭБУХХ-тай өвчтөнүүдийн 10-15%, Азийн өвчтөнүүдийн 40% хүртэл тохиолддог бөгөөд экзон 19 делеци болон L858R цэгэн мутаци зонхилно.[10,13,16] Дэлхий даяар ЖЭБУХХ-ийн гуравны нэг орчим нь EGFR генийн өөрчлөлттэй байдаг бөгөөд мутацитай өвчтөнүүдэд химийн эмчилгээнээс илүү бай эмчилгээний үр дүн өндөр байна.[11,14] ALK-ийн хамааралтай мутаци, ЖЭБУХХ-ийн 3-5%-д тохиолддог бөгөөд залуу нас, тамхи татдаггүй түүх, аднокарциномын гистологитой холбоотой бөгөөд хожуу үе шатанд зургаан төрлийн ALK дарангуйлагч (жишээ нь, кризотиниб, алектиниб) ОУ-ын эмийн агентлагаас зөвшөөрөгдсөн[26,27]. ROS1-ийн мутаци, 1-2%-д ховор тохиолддог ч кризотиниб, энтректиниб зэрэг тирозин киназын дарангуйлагчдад сайн хариу үйлдэл үзүүлдэг бөгөөд бага хувьтай ч гэсэн энэ мутаци тодорхойлох нь эмчилгээний ач холбогдолтой[25,27].

Манай судалгаанд EGFR мутацийн нийт илрэлт 44% байсан бөгөөд экзон тус бүрийн задлал дараах байдалтай гарсан: экзон 18 дээр 6%, экзон 19 дээр 8.15%, экзон 20 дээр 3.19%, экзон 20 T790M цэгэн мутаци 1.77%, экзон 21 дээр 9.57% байсан Олон улсын судалгааны дүнтэй харьцуулахад экзон 19 ба экзон 21-ийн мутаци нь дэлхий дахинд EGFR мутацийн нийт илрэлийн 80–90%-ийг эзэлдэг гэж мэдээлэгддэг. Манай судалгаанд ч эдгээр хоёр экзон зонхилж байсан нь EGFR-TKI эмчилгээний үр дүнтэй таарч байна. Exon 18 нь харьцангуй бага хувьтай (5–10%) илэрдэг бөгөөд манай судалгаанд 6% байсан нь олон улсын дундажтай ойролцоо байна. Exon 20-ийн мутаци эмийн тэсвэржилттэй холбоотой бөгөөд манай судалгаанд нийт 3.19%, харин T790M мутаци 1.77% илэрсэн нь бай эмчилгээний дараах хоёрдогч тэсвэржилтийн эрсдэлийг үүсч байгааг илтгэж байна. Эдгээр үр дүн нь Монгол Улсад EGFR мутацийн тархалтын зураглал бусад азийн хүн амтай ойролцоо байгаа бөгөөд ялангуяа экзон 19, 21 зонхилж байгаа нь нэгдүгээр үеийн EGFR-TKI эмчилгээг хэрэглэх хэрэгцээ илүү байна. Харин Exon 20 T790M мутаци нийт тохиолдлын 3 хүртэл хувьд илэрсэн ба 3-р үеийн бай эмчилгээ буюу Osimertinib-ийг хэрэглэх нь ач холбогдолтой болохыг илтгэж байна. Харин манай судалгаанд ALK транслокаци илрээгүй нь олон улсын дундажтай харьцуулахад бага хувьтай байлаа. ROS1 транслокаци нийт аденокарциномын 1-2% орчимд илэрдэг ч манай судалгаанд илрээгүй нь дээжийн

хэмжээ болон популяцийн онцлогтой холбоотой байж болно.[26] Дээрх генүүдийн мутаци бүхий ЖЭБУХХ-ийн өвчтөнүүдийн хувьд эмчилгээний эмийн сонголт тодорхой болсноор хавдартай өвчтөнүүдийн амьдралын чанарыг нэмэгдүүлсэн олон улсын судалгаануудын үр дүнгүүд хэвлэгдсээр байна. Жишээлбэл, осимертиниб зэрэг гурав дахь үеийн EGFR-TKI нь EGFR -ийн мэдрэг болон тэсвэртэй мутацитай тохиолдлуудад илүү өндөр үр дүн өгдөг бол ALK болон ROS1 мутацийн эсрэг бай эмчилгээ нь илүү удаан хугацааны үр дүн өгдөг.[12,19,26,27] Эдгээр молекулын тархалт зураглалыг судлан тодорхойлсноор нас, хүйс, тамхи татах түүх зэрэг эпидемиологийн хүчин зүйлстэй нэгтгэн харьцуулж эрт илрүүлэлтийг сайжруулж, эмчилгээний стратегийг оновчтой болгож амьдрах хугацааг уртасгаж амьдралын чанарыг сайжруулах ач холбогдолтой.

Дүгнэлт: Судалгааны үр дүнгээс харахад Монгол Улсад уушгины булчирхайлаг эсийн хорт хавдартай өвчтөнүүдийн дунд EGFR мутаци өндөр хувьтай илэрч байгаа нь бай эмчилгээ (EGFR-TKI)-г өргөн хэрэглэх шаардлагатайг харуулж байна. Харин SCC болон бусад морфологийн бүлэгт илрэлт бага байгаа нь эдгээр морфологийн дэд бүлгүүдэд молекулын өөр маркеруудыг судлах шаардлагатай байна.

Ном зүй:

1. *Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74(2):10–33.*
2. *Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2024: GLOBOCAN Estimates. CA Cancer J Clin. 2024;74(2):121–57.*
3. *Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–small cell lung cancer: Epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc. 2019;94(8):1623–40.*
4. *Barlesi F, et al. Routine molecular profiling of lung cancer. Lancet. 2016;387(10026):1415–26.*
5. *Ettinger DS, et al. NCCN Guidelines for NSCLC, Version 4.2024. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(2):127–90.*
6. *Mok TS, et al. EGFR mutations in NSCLC: Ethnic variation. N Engl J Med. 2009;361(10):947–57.*
7. *Dogan S, Shen R, Ang DC, et al. Molecular epidemiology of KRAS mutations in lung adenocarcinoma. Cancer. 2012;118(17):4320–8.*
8. *Imielinski M, et al. NRAS mutations in lung cancer. Nat Genet. 2012;44(8):844–51.*
9. *Soda M, et al. EML4-ALK fusion genes in lung cancer. Nature. 2007;448(7153):561–6.*
10. *Bergethon K, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class in NSCLC. J Clin Oncol. 2012;30(8):863–70.*
11. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.*
12. *Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. J Clin Oncol. 2007;25(5):472-478.*
13. *Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. Int J Cancer. 2012;131(5):1210-1219.*
14. *Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. Adv Exp Med Biol. 2016;893:1-19.*
15. *Jemal A, Miller KD, Ma J, et al. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States. N Engl J Med. 2018;378(21):1999-2009.*
16. *Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer. 2001;31(2-3):139-148.*
17. *Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. J Thorac Oncol. 2008;3(8):819-831.*
18. *Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. J Natl Cancer Inst. 1996;88(3-4):183-192.*
19. *Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity. Am J Cancer Res. 2015;5(9):2892-2911.*
20. *Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361(10):947-957.*
21. *Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):213-222.*
22. *Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). J Thorac Oncol. 2014;9(2):154-162.*
23. *Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(3):239-246.*
24. *Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(48):78985-78993.*
25. *Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125.*
26. *Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. J Thorac Oncol. 2019;14(7):1233-1243.*
27. *Chen Z, Feng J, Hu C, et al. Prevalence of KRAS, BRAF, and PIK-3CA mutations in Chinese patients with non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2012;30(15_suppl):e18050.*

Study of EGFR Gene Mutation Detection in Non-Small Cell Lung Cancer

Mergen D[1,5], Tamir B[2], Dolgorsuren P[4], Ganzorig B, Undarmaa T[5], Enkhjargal B[4], Adilsaikhan M[6]

[1]School of Medicine, Department of Oncology, MNUMS
[2]Resident Physician in Thoracic Oncology Residency Program, Year II, National Cancer Center of Mongolia (NCC)
[3]Department of Clinical Pathology and Integrated Molecular Genetics Laboratory, National Cancer Center of Mongolia
[4]Cancer Registry and Early Detection Surveillance Unit, National Cancer Center of Mongolia
[5]Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center of Mongolia
E-mail: Mergendu@gmail.com, Tel: +976-9913 3708

Abstract:

Background: Lung cancer remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide, accounting for approximately 1.8 million deaths annually and representing 18% of all cancer deaths[1]. According to the GLOBOCAN 2024 report, 2.4 million new cases were registered globally, ranking second after breast cancer[2]. Non-small cell lung cancer (NSCLC) constitutes 85% of lung cancer cases, with adenocarcinoma being the most common subtype[3]. The objective of this study is to map the prevalence of HER2 activation and mutations in EGFR, EML4-ALK, ROS1, BRAF, and KRAS genes among lung cancer patients in Mongolia, and to evaluate their correlations with clinical and morphological parameters (age, sex, smoking status, stage, and morphology).

Aim: To determine the distribution pattern of HER2 activation and EGFR, EML-ALK, ROS1, BRAF, KRAS gene mutations among patients with lung cancer in Mongolia, and to evaluate their associations with clinical and morphological characteristics.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted using archived materials from lung cancer patients at the Clinical Pathology, Molecular Genetics, and Pathology Laboratories of the National Cancer Center of Mongolia, covering the period from 2019 to June 2025.

DNA Extraction from Tumor Tissue: Formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue blocks from patients diagnosed with lung cancer, stored in the pathology department archives, were selected for the study. Sections of 5–10 μm thickness were cut, mounted on glass slides, stained with hematoxylin and eosin (H&E), and reviewed by a pathologist. Areas containing ≥20–30% tumor cells were identified and macro-dissected for analysis.

Real-Time PCR Assay for Detection of EGFR/BRAF/KRAS/EML4-ALK/ROS1 Mutations: EGFR mutation detection was performed using the PANAMutyper™ EGFR Mutation Detection Kit (Panagene, Daejeon, South Korea) according to the manufacturer's instructions. PCR reactions were carried out on a compatible instrument (Roche LightCycler 480, Germany) as recommended by the manufacturer. Statistical analysis was performed using Prisma-10 software.

Results: A total of 282 lung cancer cases were included in the study. EGFR mutations were detected in 44% of cases and were absent in 56%. No significant age-related differences were observed (p=0.2636); however, EGFR mutations were significantly more frequent in females (36.6% vs. 19.6%, p=0.0019). No statistically significant differences were found across disease stage, T, N, or M classifications (p>0.05). No association was identified between smoking status and EGFR mutations (p=0.4178). Morphologically, EGFR mutations were significantly more prevalent in adenocarcinoma (54.83%) compared to squamous cell carcinoma (SCC) (31.8%; p=0.002).

Of the 282 cases, adenocarcinoma accounted for 155 (54.9%) and SCC for 116 (41.1%). Overall, EGFR mutations were positive in 43.97% of cases, with a higher prevalence in adenocarcinoma (24.82%) than in SCC (13.1%). By exon:

- Exon 18 mutations were detected in 6% of cases, predominantly in adenocarcinoma (6%, 4.25%).
- Exon 19 mutations occurred in 8.15% and are associated with sensitivity to targeted therapy.
- Exon 20 mutations were found in 3.19%, with the T790M resistance variant in 1.77%.
- Exon 21 mutations were observed in 9.57%, more common in adenocarcinoma (9.57%) than in SCC (3.19%).

Survival analysis stratified by stage at diagnosis showed significantly longer median survival in early-stage patients (18.6 months). Kaplan-Meier curve comparison, log-rank test, and hazard ratio calculations confirmed statistically significant differences ($p < 0.05$), indicating that disease stage is a key prognostic factor.

Conclusion: The study findings reveal a high prevalence of EGFR mutations among Mongolian patients with lung adenocarcinoma, underscoring the need for widespread implementation of targeted therapy (EGFR-TKIs). In contrast, mutation rates were lower in SCC and other morphological subtypes, highlighting the importance of investigating alternative molecular markers in these subgroups.

Keywords: RT-PCR, Cancer gene mutation, ROS1, ALK-EML, BRAF, KRAS